

# **Eficacia/efectividad y seguridad de dosis de refuerzo (tercera o cuarta dosis) de vacunas contra COVID-19 en pacientes inmunosuprimidos**

## **Nota Técnica**



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

**NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 015-2022: Eficacia/efectividad y seguridad de dosis de refuerzo (tercera o cuarta dosis) de vacunas contra COVID-19 en pacientes inmunosuprimidos**

**POBLACIÓN:** Pacientes inmunosuprimidos (personas con neoplasias en tratamiento, receptores de trasplante de órganos, etc.)

**TECNOLOGÍA:** Dosis de refuerzo (tercera o cuarta dosis) de vacuna contra COVID-19

**FECHA:** 11 de marzo de 2022

**ANTECEDENTES**

- El presente informe se efectúa a solicitud de la Dirección General de Investigaciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP).
- Se ha identificado que la respuesta inmune decae en pacientes inmunosuprimidos luego de la segunda dosis y que incluso tres dosis de vacunación podrían no ser suficientes.
- En consecuencia, se consideró la aplicación de una tercera dosis para personas inmunosuprimidas; posteriormente se recomendó una cuarta dosis (1–3).
- Anteriormente se elaboró una Nota Técnica sobre la eficacia/efectividad y seguridad de la cuarta dosis en población general (Nota Técnica N°12-2022-UNAGESP, elaborado el 15 de febrero de 2022, actualizado el 9 de marzo de 2022).
- El objetivo del presente informe es sintetizar la evidencia científica publicada respecto de la eficacia/efectividad y seguridad de la dosis de refuerzo (tercera y cuarta dosis) en personas inmunosuprimidas.

**ANÁLISIS**

**1. Pregunta PICO**

¿En pacientes inmunosuprimidos, cuál es la eficacia/efectividad y seguridad de la dosis de refuerzo (tercera y cuarta dosis) de las vacunas contra la COVID-19?

Población	Personas inmunosuprimidas - Personas con cáncer que reciben tratamiento - Receptores de trasplante de órganos - Pacientes en diálisis - Otros
Intervención	Dosis de refuerzo de vacuna contra COVID-19: - 3° dosis y 4° dosis
Comparador	Placebo o no vacunación o esquema de 2 dosis de vacunas
Desenlaces	1) Eficacia y efectividad - Infección por SARS-CoV-2 - Incidencia de COVID-19 (infección sintomática) - Hospitalizaciones asociadas a COVID-19 - Incidencia de COVID-19 severo o crítico - Mortalidad 2) Seguridad: - Proporción de participantes con eventos adversos serios - Proporción de participantes con eventos adversos de especial interés
Diseño de estudio	Ensayos clínicos aleatorizados Estudios de cohorte Estudios caso-control Series de casos

## 2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces. En ausencia de resultados de eficacia para alguno de los desenlaces, se considerará los resultados de efectividad a partir de estudios de cohorte o test negativo.
- Estudios publicados en idioma inglés y español.
- Se excluyeron cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios *in vitro* o en modelos animales) y artículos de opinión.

## 3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Los ensayos clínicos fueron identificados a partir de las siguientes fuentes (búsqueda realizada el 11 de marzo de 2022):

- Recurso web del Centro de Vacunas de London School of Hygiene & Tropical Medicine ([https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov\\_vaccine\\_landscape/](https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/)).
- Página web de la Iniciativa COVID-19 - living NMA (<https://covid-nma.com/>).
- Plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE) de la Fundación Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org/en/>).
- Bases de datos electrónicas: MEDLINE/Pubmed, Embase y Cochrane Library
- Plataformas digitales de publicaciones científicas preliminares (sin garantía de revisión de pares): medRxiv (<https://www.medrxiv.org/>)

Para identificar los estudios que reportan efectividad se consideró la revisión sistemática de estudios de efectividad de vacunas contra la COVID-19 preparada por International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health y la Organización Mundial de la Salud, disponible en VIEW-hub (<https://view-hub.org/covid-19/>).

Adicionalmente, se realizó una búsqueda de información en las páginas institucionales de las siguientes agencias internacionales: Organización Mundial de la Salud (OMS), Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés); así como de organismos como la Food and Drug Administration (FDA), Center for Disease Control (CDC). Asimismo, se realizó la búsqueda en las páginas institucionales de los ministerios de salud de países asiáticos, europeos y americanos.

Este informe constituye un reporte breve, la selección y extracción de los datos fue realizada por dos revisores (Daniel Rojas y Diana Gonzáles) y no se efectuó una evaluación de riesgo de sesgo de los estudios identificados.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Estudios clínicos que evaluaron eficacia/efectividad y seguridad de tercera dosis de vacunas contra COVID-19

En la búsqueda electrónica no se encontraron ECA o revisiones sistemáticas que evaluaran la eficacia y seguridad de la tercera dosis de las vacunas para la prevención de la infección por SARS-CoV-2. En cambio, se encontraron resultados de 7 investigaciones (5 estudios observacionales, 1 estudio transversal y 1 estudio de casos y controles retrospectivos) (4–10). Las características más importantes de los estudios se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de las investigaciones que evalúan los efectos de la dosis de refuerzo (3° dosis) de vacunas contra COVID-19

Autor	Año	País	Diseño	Población	Intervención	Desenlaces	Resultados
Azzolini et al. (10)	2022	Italia	Estudio observacional	328 participantes:  131 inmunocomprometidos: Cáncer (n=30; media edad: 54.9; sexo masculino: 53.3%) Hemodiálisis (n=53 media edad: 73.3; sexo masculino: 64.2%) Enfermedades reumatológicas (n=48 media edad: 54.9; sexo masculino: 39.6%)  160 trabajadores de salud  37 participantes mayores de 75 años	Immunocomprometidos recibieron dosis de refuerzo (3° dosis) de vacunas BNY162b2 o mRNA-1273 ± 5 meses luego de 2° dosis.  Periodo de seguimiento: T0: día de primera dosis T1: 21-28 días después 1° dosis T2: 10-26 días después 2° dosis T3: 2-4 meses después 2° dosis T4: 2 semanas después 3° dosis	Anticuerpos IgG anti SARS-CV-2 (BAU/mL)  Anticuerpos neutralizantes anti-spike  Activación TCD4 y TCD8	Las personas que reciben diálisis tienen una reducción de la respuesta de anticuerpos luego de meses de la 2° dosis en comparación con sujetos sanos (p<0.0001)  Los niveles de anticuerpos neutralizantes incrementaron luego de la 3° dosis en los participantes con enfermedades reumatológicas y con diálisis (p<0.0001)  La 3° dosis incrementa significativamente la capacidad neutralizante de la IgG en todos los grupos.  No se reportó estimador de efecto ni intervalos de confianza
Debie et al. (9)	2022	Bélgica	Estudio observacional	141 participantes con neoplasias (tumor solido o hematológico)  Sexo masculino: 45/141 (31.9%) Mediana edad: 62.0  4 subgrupos: Quimioterapia Inmunoterapia Terapia hormonal Quimio + inmunoterapia	Esquema completo (2 dosis) + 1 dosis de refuerzo (booster) de vacuna BNT162b2 6 meses después de 2° dosis  Periodo de seguimiento: T0: antes de 1° dosis T1: 28 días después 2° dosis T2: 6 meses después 2° dosis T3: 28 días después 3° dosis	Anticuerpos IgG anti-RBD	IgG anti-RBD disminuyó 6 meses después de 1° dosis (GMT: 65.6 BAU/mL [IC95%: 48.0 – 92.0] vs GMT: 386.2 [IC95%: 253.3 – 588.7]; p<0.0001)  La 3° dosis incrementa los niveles de IgG anti-RBD luego de 28 días (GMT: 936.5 BAU/mL [IC95%: 600.5 – 1460.4] vs GMT: 386.2 [IC95%: 253.3 – 588.7]; p<0.0001)
Gounant et al. (8)	2021	Francia	Estudio observacional	306 participantes con cáncer torácico, sin antecedentes de COVID-19  Esquema completo (2 dosis): 283 1 dosis de refuerzo (booster): 30  Mediana edad: 67.0 años Sexo masculino: 181/306 (59.2%) Quimioterapia: 74/306 (24.2%)	Vacuna BNT162b2 Esquema completo (2 dosis) 1 dosis de refuerzo (booster)	Anticuerpos IgG anti-S	Incremento de los niveles de anticuerpos IgG anti-S en 19 (73%) de los que recibieron 3° dosis al día 28 de seguimiento.  Hubo incremento de las concentraciones de anticuerpos IgG anti-S (p<0.0001).  No se reportó estimador de efecto ni intervalos de confianza

Tabla 1. Características de las investigaciones que evalúan los efectos de la dosis de refuerzo (3° dosis) de vacunas contra COVID-19 (continuación)

Autor	Año	País	Diseño	Población	Intervención	Desenlaces	Resultados
Mattiuzzi & Lippi (7)	2022	Italia	Estudio transversal	Esquema completo: 2 385 897 3° dosis: 1 549 747  Participantes: personas de edad mayor o igual a 80 años  Fuente de datos: Programa Nacional Integrado de Vigilancia de COVID-19	3° dosis de vacunas BNT162b2 o mRNA-1273  Tiempo de evaluación: 5 meses luego de completar esquema de 2 dosis de vacunas mRNA (BNT162b2 o mRNA-1273) o vacunas basadas en adenovirus (ChAdOx1 o Ad26.COV2-S).	Eficacia Infección SARS-CoV-2 Hospitalización COVID-19 Ingreso UCI COVID-19 Muertes por COVID-19	<u>Eficacia de dosis de refuerzo en comparación de no vacunados:</u> Infección: 0.07 (IC95%: 0.06 – 0.08; p<0.001) Hospitalización: 0.03 (0.02 – 0.04; p<0.001) Ingreso UCI: 0.02 (0.01 – 0.04; p<0.001) Muertes: 0.02 (0.01 – 0.03; p<0.001)  <u>Eficacia de dosis de refuerzo en comparación de 2° dosis (≥ 5 meses):</u> Infección: 0.25 (0.23 – 0.27; p<0.001) Hospitalización: 0.17 (0.14 – 0.21; p<0.001) Ingreso UCI: 0.18 (0.06 – 0.53; p<0.001) Muertes: 0.19 (0.13 – 0.27; p<0.001)
Rottenberg et al. (4)	2022	Israel	Estudio observacional	37 participantes con cáncer  Edad (mediana): 67 No metástasis: 11/37 (30%) Quimioterapia: 19/37 (51%)	Vacuna BNT162b2 Esquema completo (2 dosis) 1 dosis de refuerzo (booster)	Anticuerpos IgG anti-S1/S2 del SARS-CoV-2	Hubo incremento significativo de las concentraciones de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer que recibieron la 3° dosis (p<0.001), tanto en el grupo que recibe quimioterapia, como el que no.  No se reportó estimador de efecto ni intervalos de confianza
Shroff et al. (5)	2021	EEUU	Estudio observacional	Pacientes con tumores sólidos con tratamiento activo con citotóxicos: 53  Edad (media): 63.7; Sexo femenino: 79.2% Control sin cáncer: 50 Edad (media): 41.3; Sexo femenino: 66.0%	Exposición: 1 dosis de refuerzo (booster) de vacuna BNT162b2  Control: Esquema completo (2 dosis) de vacuna BNT162b2	Anticuerpos IgG anti-RBD Anticuerpos neutralizantes Linfocitos T	Incremento de títulos de anticuerpos IgG anti-RBD (0.49 vs 0.72; p=0.0005). Incremento de tres veces de la concentración de anticuerpos neutralizantes (60 vs 180; p=0.01). No se observó incremento de células T.
Tartof et al. (6)	2022	EEUU	Estudio cohortes retrospectivo	3 133 075 participantes Neoplasia: 81199 (2.6%) Trasplante de órganos: 4793 (0.2%) Inmunocompromiso: 90145 (2.9%)  Fuente de datos: base de datos de historias clínicas electrónicas del sistema de salud de Kayser Permanente	Exposición:  1 dosis de refuerzo (booster) de vacuna BNT162b2 al menos 21 días post 2° dosis  Control: Esquema completo (2 dosis de vacuna BNT162b2) o No inmunizados	Efectividad contra:  Infección SARS-CoV-2 Hospitalización COVID-19	<u>Efectividad (Infección SARS-CoV-2)</u> En inmunocomprometidos, la efectividad de la 3° dosis fue de 84% (IC95%: 75% – 90%), respecto de los no vacunados. La efectividad de la 3° dosis respecto de la 2° dosis fue 68% (IC95%: 49% – 80%).  <u>Efectividad (Hospitalización COVID-19)</u> En inmunocomprometidos, la efectividad de la 3° dosis fue de 87% (IC95%: 70% – 95%), respecto de los no vacunados. La efectividad de la 3° dosis respecto de la 2° dosis fue 55% (IC95%: -11% – 82%).

#### 4.1.1. Efectos de la tercera dosis de la vacuna contra COVID-19 en inmunosuprimidos

En Estados Unidos, Tartof et al (6) realizaron un estudio de cohortes retrospectivo que tuvo como objetivo evaluar la efectividad de la dosis de refuerzo (3° dosis) de la vacuna BNT162b2. El diseño de la investigación fue de tipo cohortes retrospectivo y se utilizó la base de datos del sistema de salud de Kayser Permanente. Dentro de este estudio se realizó un análisis de personas inmunosuprimidas.

Se analizaron los datos de 3 133 075 participantes, las personas inmunosuprimidas fueron 90 145 (2.9%). El grupo intervención fueron las personas que recibieron la 3° dosis, mientras que el grupo control fueron las personas que recibieron el esquema completo (2 dosis) o los no inmunizados. Respecto a la infección por SARS-CoV-2, la efectividad de la 3° dosis fue de 84% (IC95%: 75% – 90%), respecto de los no vacunados; mientras que la efectividad de la 3° dosis respecto de la 2° dosis fue 68% (IC95%: 49% – 80%). Respecto de la hospitalización por COVID-19, la efectividad de la 3° dosis fue de 87% (IC95%: 70% – 95%), respecto de los no vacunados. La efectividad de la 3° dosis respecto de la 2° dosis fue 55% (IC95%: -11% – 82%).

Por otro lado, Shroff et al. (5) realizaron un estudio de tipo observacional que tuvo objetivo evaluar la respuesta inmune y serológica luego de 2 dosis de la vacuna BNT162b2 en pacientes con cáncer en tratamiento activo con citotóxicos. Dentro de esta investigación se presentaron resultados de un ensayo clínico en fase 1 de la 3° dosis de la vacuna BNT162b2. El grupo intervención fueron quienes recibieron 1 dosis de refuerzo (3° dosis) (n = 20); mientras que el grupo control estuvo conformado por participantes sin cáncer (n = 50) y otro grupo que sí tenía cáncer (n = 53). El desenlace evaluado fue la concentración de anticuerpos IgG anti-RBD, anticuerpos neutralizantes anti-Sars-CoV-2 y concentración de células T. Los resultados fueron que en el grupo que recibió una 3° dosis hubo incremento de títulos de anticuerpos IgG anti-RBD (0.49 vs 0.72; p=0.0005). Incremento de tres veces de la concentración de anticuerpos neutralizantes (60 vs 180; p=0.01).

En Israel, Rottenberg et al. (4) realizaron un estudio de tipo observacional que tuvo como objetivo evaluar la respuesta inmune frente a una 3° dosis de vacuna contra COVID-19 en pacientes con tumores sólidos en tratamiento activo. El diseño de la investigación fue de tipo observacional. Los participantes fueron 37 pacientes, el 30% (11/37) no tenía metástasis y el 51% recibía quimioterapia. Se evaluaron los anticuerpos IgG anti-S1/S2 del SARS-CoV-2. Hubo incremento significativo de las concentraciones de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer que recibieron la 3° dosis (p<0.001), tanto en el grupo que recibe quimioterapia, como el que no (no se reportó estimador de efecto ni intervalos de confianza).

En Italia, Mattiuzzi y Lippi (7) realizaron un estudio de tipo transversal que tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la 3° dosis de la vacuna contra COVID-19 (BNT162b2 o mRNA-1273) en adultos mayores de 80 años. El diseño del estudio fue de tipo transversal, se utilizó la base de datos del Programa Nacional Integrado de Vigilancia de COVID-19, donde se analizaron los datos de 2 385 897 participantes mayores de 80 años (número de personas que recibieron 3° dosis: 1 549 747). Los desenlaces evaluados fueron la eficacia de la 3° dosis de las vacunas contra COVID-19 para prevenir infección por SARS-CoV-2, hospitalización por COVID-19, ingreso a UCI o muerte relacionada con COVID-19. Los resultados mostraron que la eficacia de la 3° dosis fue de 0.07 (IC95%: 0.06 – 0.08; p<0.001) en la prevención de infección por SARS-CoV-2 en el grupo de 3° dosis, respecto de los no vacunados; mientras que la eficacia respecto de las personas que recibieron 2° dosis fue de 0.25 (0.23 – 0.27; p<0.001). La eficacia de la 3° dosis fue de 0.03 (IC95%: 0.02 – 0.04; p<0.001) en la prevención de hospitalización por COVID-19 en el grupo de 3° dosis, respecto de los no vacunados; mientras que la eficacia respecto de las personas que recibieron 2° dosis fue de 0.17 (0.14 – 0.21; p<0.001). La eficacia de la 3° dosis fue de 0.02 (IC95%: 0.01 – 0.04; p<0.001) en la prevención de ingreso a UCI por COVID-19 en el grupo de 3° dosis, respecto de los no vacunados; mientras que la eficacia respecto de las personas que recibieron 2° dosis fue de 0.18 (0.06 – 0.53; p<0.001). La eficacia de la 3° dosis fue de 0.02 (IC95%: 0.01 – 0.03; p<0.001) en la prevención de muertes relacionadas a COVID-19 en el grupo de 3° dosis, respecto de los no vacunados; mientras que la eficacia respecto de las personas que recibieron 2° dosis fue de 0.19 (0.13 – 0.27; p<0.001).

Por otro lado, Azzolini et al. (10) realizaron una investigación que tuvo como objetivo evaluar a respuesta de anticuerpos IgG, la activación de linfocitos T CD4 y CD8 y la respuesta de los anticuerpos neutralizantes frente a la proteína spike del SARS-CoV-2, luego de la aplicación de una dosis de refuerzo (3° dosis) de tipo ARN mensajero (mRNA-1273 o BNT162b2). El estudio contó con la participación de 328 participantes de los cuales 131 eran pacientes inmunocomprometidos (pacientes con cáncer, enfermedades reumatológicas y pacientes en diálisis). En el grupo de los inmunocomprometidos, la intervención consistió en la aplicación de la dosis de refuerzo (3° dosis) luego de 5 meses posteriores a la aplicación de la 2° dosis. Los resultados mostraron que los niveles de anticuerpos neutralizantes incrementaron luego de la 3° dosis en los participantes con enfermedades reumatológicas y con diálisis ( $p < 0.0001$ ). La 3° dosis incrementa significativamente la capacidad neutralizante de la IgG en todos los grupos. No se reportó estimador de efecto ni intervalos de confianza.

En Francia, Gounant et al. (8) realizaron un estudio observacional que tuvo como objetivo principal evaluar la inmunidad humoral contra la proteína spike del SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer torácico después de la dosis de refuerzo (3° dosis) de la vacuna BNT162b2. La muestra consistió en 306 participantes sin antecedentes de COVID-19 (mediana edad: 67.0 años; sexo masculino: 181/306 [59.2%]), de los cuales 283 recibieron esquema completo (2 dosis) y 30 recibieron la dosis de refuerzo (3° dosis). Los resultados mostraron incremento de los niveles de anticuerpos IgG anti-S en 73% de los que recibieron 3° dosis. Hubo incremento de las concentraciones de anticuerpos IgG anti-S ( $p < 0.0001$ ). No se reportó estimador de efecto ni intervalos de confianza.

En Bélgica, Debie et al. (9) realizaron una investigación que tuvo como objetivo evaluar la respuesta inmune luego de la aplicación de la 3° dosis de la vacuna BNT16b2 en pacientes con cáncer luego de 60 días postaplicación del esquema inicial de vacunación. El diseño de estudio es de tipo observacional, el desenlace medido fue la concentración de anticuerpos IgG anti-RBD y los resultados mostraron que la concentración de anticuerpos IgG disminuyeron luego de 6 meses luego de la 1° dosis GMT: 65.6 BAU/mL [IC95%: 48.0 – 92.0] vs GMT: 386.2 [IC95%: 253.3 – 588.7];  $p < 0.0001$ ) y que la 3° dosis incrementa los niveles de IgG anti-RBD luego de 28 días (GMT: 936.5 BAU/mL [IC95%: 600.5 – 1460.4] vs GMT: 386.2 [IC95%: 253.3 – 588.7];  $p < 0.0001$ ).

#### 4.1.2. Seguridad de la aplicación de la 3° dosis en inmunosuprimidos

Los estudios de Azzolini (10), Debie (9), Mattiuzzi (7), Rottenberg (4) y Tartof (6) no reportaron resultados concernientes a la seguridad de la 3° dosis. Gounant et al. (8) reportaron que no hubo decesos relacionados con la aplicación de la vacuna, tampoco hubo reacciones anafilácticas. Los efectos no deseados de la primera dosis fueron dolor transitorio, inflamación en el lugar de la inyección o eritema en el lugar de inyección por menos de 24 horas. Shroff et al. (5) reportaron que no se registraron eventos adversos serios y 9 (45%) de los participantes reportaron dolor en el sitio de inyección; otros eventos adversos fueron: mialgia (15%), dolor óseo (5%), fatiga (10%), escalofríos (10%) y pérdida de apetito (5%).

### **4.2 Estudios clínicos que evaluaron eficacia/efectividad y seguridad de cuarta dosis de vacunas contra COVID-19**

En la búsqueda electrónica no se encontraron ECA o revisiones sistemáticas que evaluaran la eficacia y seguridad de la cuarta dosis de las vacunas para la prevención de la infección por SARS-CoV-2. En cambio, se encontraron resultados de 4 estudios de series de casos (3,11–13).

#### 4.2.1. Efectos de la cuarta dosis de vacuna contra COVID-19

El estudio de Kamar et al. (13) se realizó en el periodo julio-agosto 2021 con una muestra de 37 receptores de trasplante de órgano sólido (media de edad: 60 años; sexo masculino: 54.0%) que incluyeron pacientes con respuesta inmune deficiente después de la tercera dosis (5/37; 13.5%) y pacientes sin respuesta inmune (31/37; 83.8%) luego de la tercera dosis. Se evaluó la respuesta inmune luego de 4 semanas de la aplicación de la vacuna BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) contra el SARS-CoV-2. La respuesta inmune se evaluó a través

de la medición de la concentración de anticuerpos contra la proteína spike del SARS-CoV-2. Antes de la aplicación de la cuarta dosis, se detectó anticuerpos contra SARS-CoV-2 en 5 de 37 pacientes (13.5%); luego de un mes de la aplicación de la cuarta dosis, la proporción aumentó a 48.6% ( $p=0.002$ ).

El estudio de Benotmane et al. (11) se realizó con una muestra de 67 receptores de trasplante de riñón (mediana de edad: 56.6 años; sexo masculino: 61.2%) que presentaron una respuesta inmune deficiente luego de 3 dosis de la vacuna mRNA-1273 (Moderna) y recibieron una cuarta dosis. Se evaluó la respuesta inmune a través de la medición de anticuerpos anti-IgG en unidades de anticuerpo de unión (binding antibody units [BAU]) por mililitro y se calcularon las medianas y rangos intercuartil (RIC). Luego de 4 semanas de la aplicación de la cuarta dosis, la media de los títulos de anticuerpos anti-RBD incrementaron significativamente (2.6 [RIC: 13-66.3] BAU/mL vs. 112.5 [RIC: 13.5-260] BAU/mL;  $p<0.0001$ ). Antes de la cuarta dosis, 16% ( $n = 11$ ) de los pacientes tenían inmunidad contra la variante Delta (B.1.617.2); luego de la cuarta dosis, la proporción aumento a 66% ( $n=44$ ).

El estudio de Caillard et al. (3) tuvo como objetivo evaluar si la aplicación de una cuarta dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 podría incrementar los títulos de anticuerpos IgG anti-proteína spike en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido que presentaron una respuesta inmune deficiente luego de 3 dosis. Las vacunas contra SARS-CoV-2 que fueron aplicadas como cuarta dosis fueron la vacuna BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) y mRNA-1273 (Moderna) a 34 y 58 pacientes, respectivamente (muestra total: 92 participantes). La respuesta inmune se evaluó con la medición de títulos de anticuerpos IgG anti-proteína spike en un periodo de 2 a 6 semanas luego de la cuarta dosis. Luego de una mediana de 29 días después de la aplicación de la cuarta dosis, los niveles de anticuerpos IgG anti-proteína spike incrementaron de 16 BAU/mL (RIC: 5.9-62.3) a 145 BAU/mL (RIC: 27.6-243) y el 50% de los pacientes pasaron el umbral de 143 BAU/mL (correlacionado con presencia de anticuerpos neutralizantes).

El estudio de Alejo et al. (12) tuvo como objetivo evaluar la respuesta las respuestas de los anticuerpos a una cuarta dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 en receptores de trasplante de órgano sólido. El tamaño muestral fue de 18 receptores de trasplante de órgano sólido (mediana de edad: 58 años; sexo masculino: 9/18 [50.0%]), que recibieron la cuarta dosis de las vacunas BNT162b2 (7/18; 38.9%), mRNA-1273 (9/18; 50.0%) y Janssen (2/18; 11.1%). La evaluación de la respuesta inmune fue luego de 2 a 6 semanas postaplicación de la cuarta dosis y se midió a través de un test semicuantitativo de anticuerpos anti-proteína spike. Luego de la aplicación de la cuarta dosis, de un total de 8 participantes que mostraron títulos negativos o positivos débiles, 5 (63%) mostraron incremento a títulos positivos altos.

#### 4.2.2. Evaluación de la seguridad

En el estudio de intervención de Regev-Yochay (14) no se reportaron eventos adversos serios, tampoco se reportaron ingresos hospitalarios. Se reportaron dos casos de conjuntivitis, no relacionados con la vacunación. Los eventos adversos locales fueron frecuentes. En el caso de la vacuna BNT162b2, los eventos adversos locales se reportaron en 121 participantes (78.6%) y en 99 (82.5%) participantes que recibieron la vacuna mRNA-1273. Los eventos adversos sistémicos fueron reportados en 42.9% de los participantes que recibieron la vacuna BNT162b2 y 55.8% de los participantes que recibieron la vacuna mRNA-1273. Los eventos adversos sistémicos más frecuentes fueron fatiga (BNT162b2: 27.3%; mRNA-1273: 40.8%), seguidos de mialgias y cefalea.

Los estudios de series de caso reportaron que no se presentaron eventos adversos en los participantes.

### 4.3. Reportes de agencias internacionales

#### OMS

En la última actualización del 21 de enero de 2022, el SAGE de la OMS en las prioridades del uso de vacunas contra la COVID-19, en cuanto a las dosis de refuerzo, manifiesta que algunos países están aplicando una segunda dosis de refuerzo para sus poblaciones de mayor riesgo entre tres y cuatro meses

después de la dosis de refuerzo inicial. Refiere que se necesitan más datos sobre la disminución de la inmunidad protectora y la eficacia de la vacuna contra la enfermedad grave y la hospitalización después de una dosis inicial de refuerzo antes de recomendar nuevas dosis de refuerzo (15).

#### 4.4. Informes y recomendaciones de ministerios de salud

##### Asia

###### **Bahréin**

El 23 de diciembre de 2021, el Grupo de trabajo médico nacional para combatir la pandemia de COVID-19 ha aprobado la nueva decisión sobre la segunda dosis de refuerzo (cuarta dosis) a las personas que recibieron 3 dosis de Sinopharm. Está disponible para mayores de 18 años, y tres meses después de recibir la primera dosis de refuerzo de Sinopharm. Las inyecciones de Pfizer-BioNTech o Sinopharm están disponibles como segunda dosis de refuerzo (16). No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

###### **Israel**

El 22 de diciembre de 2021, el Ministerio de Salud de Israel, a través de los miembros del Comité Asesor de Control de Epidemias y el Consejo Asesor sobre la Vacunación contra el COVID-19, recomendó vacunar a cualquier persona de 60 años o más, a los inmunodeprimidos y a los trabajadores de la salud con una cuarta dosis, después de 4 meses de la tercera dosis en personal de salud, mayores de 60 años y personas inmunocomprometidas (17). El Ministerio de Salud publicó un reporte preliminar sobre la efectividad de la cuarta dosis, basado en un análisis estadístico de la población mayor de 60 años que recibió la cuarta dosis y se comparó con la población que recibió solamente la tercera dosis. Según el reporte, la protección de la cuarta dosis frente a la infección por SARS-CoV-2 es de dos veces, en comparación de la tercera dosis (resultados publicados en hebreo) (18).

##### Europa

###### **España**

La Comisión de Salud pública ha acordado que las personas de muy alto riesgo, como algunos enfermos de cáncer, trasplantados, en diálisis o hemodiálisis, mayores de 40 años con síndrome de Down o que toman fármacos inmunosupresores, entre otros, reciban una nueva dosis adicional de la vacuna contra el coronavirus, la cuarta, a los cinco meses de haberse puesto la tercera (19). No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

###### **Reino Unido**

El Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización (JCVI), el 7 de enero de 2022 en un comunicado sobre la vacunación de refuerzo de la COVID-19 en adultos y la variante Ómicron, la JCVI ha examinado los beneficios potenciales para la salud de una dosis de refuerzo adicional inmediata para las personas más vulnerables, la prioridad para el programa de refuerzo de COVID-19 sigue siendo aumentar la cobertura de la primera dosis de refuerzo en la población adulta, particularmente en adultos mayores y aquellos en grupos de riesgo clínico (20). No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

###### **Bélgica**

El 24 de enero de 2022, el Grupo de Trabajo de Vacunación y el Consejo Superior de Salud, los Ministros de Salud, decidieron ofrecer la vacuna de refuerzo a las personas inmunocomprometidas. La Conferencia Interministerial de Salud Pública agregó la vacunación de refuerzo con una vacuna de ARNm (Pfizer o

Moderna). Se recomendó administrar este refuerzo como mínimo tres meses después de la última inyección del calendario básico de vacunación (21). A las siguientes personas: Inmunodeficiencias innatas:

- Insuficiencia renal crónica que requiere diálisis
- Enfermedades inflamatorias tratadas con inmunosupresores
- Cánceres que están o han estado en tratamiento activo en los últimos 3 años
- Pacientes de pre-trasplante, trasplante de células madre y trasplante de órganos
- Pacientes con VIH cuyo recuento de células CD4 es inferior a 200 por mm<sup>3</sup> de sangre.

No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

## América

### Estados Unidos

#### CDC

El CDC recomienda aplicar dosis de refuerzo para mayores de 12 años que están inmunocomprometidas en nivel moderado o severo (22). El esquema de vacunación se expone en la Tabla 1.

Tabla 2. Esquema de vacunación contra COVID-19 para personas con inmucompromiso moderado o severo

Vacunación primaria	Grupo etario	Numero de dosis de vacuna primaria	Numero de dosis de refuerzo
Pfizer-BioNTech	5-11 años	3	NA
Pfizer-BioNTech	≥ 12 años	3	1
Moderna	≥ 18 años	3	1
Janssen	≥ 18 años	1 Janssen, seguida de 1 mRNA*	1

\*Vacunas mRNA: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) o mRNA-1273 (Moderna)

El CDC define a las personas con inmunocompromiso moderado y severo a quienes presentan las siguientes condiciones: a) tratamiento activo para tumores sólidos o neoplasias hematológicas; b) receptores de trasplantes de órganos sólidos que toman terapia inmunosupresora; c) receptores de receptores de antígenos quiméricos (CAR) de células T o trasplante de células hematopoyéticas; d) inmunodeficiencias primarias moderadas o severas; e) Infección por VIH avanzado o no tratado, y f) tratamiento activo con corticoesteroides, agentes alquilantes, antimetabolitos, fármacos inmunosupresores relacionados con trasplante, etc.

#### FDA

La FDA en agosto del 2021 enmendó las autorizaciones de uso de emergencia para las vacunas BNT162 y mRNA-1273 para permitir el uso de una dosis adicional en ciertos individuos inmunodeprimidos, específicamente, para personas que están recibiendo trasplante de órganos sólidos (23).

Hasta el 9 de marzo no se ha encontrado comunicado o informe por parte de la FDA, sobre el uso de la cuarta dosis de refuerzo, después de la tercera dosis de vacuna contra el COVID-19.

### Canadá

El 3 de diciembre de 2021, el Comité Consultivo Nacional sobre Inmunización (NACI) recomendó una dosis de refuerzo (cuarta dosis de la vacuna COVID-19), después de la serie primaria a personas con inmunodeficiencia moderada o grave, seis meses después de su última dosis (24). No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

## Chile

El 2 de febrero de 2022, la Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Inmunizaciones, recomendó la cuarta dosis contra el SARS-CoV-2, para la población general desde los 18 años, personas inmunocomprometidas, personal de salud y residentes y funcionarios de Establecimientos de larga estadía de adultos mayores (ELEAM), después de 4 meses de la tercera dosis (25). No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

## 5. CONCLUSIONES

- El objetivo del informe fue evaluar la eficacia/efectividad y seguridad de la tercera o cuarta dosis de las vacunas contra el COVID-19 en población inmunosuprimida (pacientes con cáncer en tratamiento, receptores de trasplante de órgano sólido, etc.).
- En la búsqueda de información, no se encontraron ECA o revisiones sistemáticas que evalúen la efectividad y seguridad de la aplicación de la tercera o cuarta dosis en pacientes inmunosuprimidos. En cambio, se encontró que la evidencia disponible sobre la tercera dosis parte de estudios de tipo cohortes prospectivos (n = 1), transversales (n = 1) y estudios observacionales (n = 5); mientras que la evidencia de cuarta dosis proviene de estudios de series de casos (n = 4).
- La evidencia disponible indica que la efectividad de la 3<sup>o</sup> dosis de la vacuna BNT162b2 contra la infección por SARS-CoV-2 en inmunosuprimidos fue de 84% (IC95%: 75% – 90%), en comparación con los no vacunados; mientras que la efectividad fue 68% (IC95%: 49% – 80%) cuando se compara con las personas que recibieron 2 dosis. Por otro lado, la efectividad de la vacuna contra la hospitalización por COVID-19 luego de la 3<sup>o</sup> dosis fue de 87% (IC95%: 70% – 95%), respecto de los no vacunados. Sin embargo, la efectividad respecto de las personas que recibieron 2 dosis fue de 55% (IC95%: -11% – 82%). Además, en un estudio transversal, la eficacia de la dosis de refuerzo fue de 0.02 (98%) en la prevención de muertes por COVID-19, en comparación de los no vacunados. La eficacia fue de 0.19 (81%) en la prevención de la muerte por COVID-19 en comparación de las personas que tienen 2 dosis con más de 5 meses de aplicadas. Asimismo, luego de la aplicación de la 3<sup>o</sup> o 4<sup>o</sup> dosis hay un incremento de la concentración de anticuerpos IgG contra los componentes del SARS-CoV-2 (proteína spike, proteína S, etc.).
- Las series de casos identificados (4 en total) mostraron incremento en las concentraciones de anticuerpos anti-proteína spike del SARS-CoV-2 en un periodo que varía según los diseños de investigación (2 a 6 semanas). El rango del tamaño muestral de los estudios fue de 18 a 92 participantes. En todas las series de casos los participantes fueron receptores de trasplante de órganos.
- Respecto de la 3<sup>o</sup> dosis, dos estudios observacionales reportaron que no se registraron eventos adversos serios y los eventos adversos más frecuentes fueron dolor en el lugar de inyección. Respecto de la dosis de refuerzo (4<sup>o</sup> dosis), los reportes de seguridad muestran que no hubo eventos adversos serios en los participantes que recibieron vacunas BNT162b2 y mRNA-1273 dentro del estudio de intervención. Los eventos adversos locales se presentaron en 121 (78.6%) y 99 (82.5%) participantes que recibieron las vacunas BNT162b2 y mRNA-1273, respectivamente. Los eventos sistémicos más frecuentes fueron fatiga, mialgias y cefalea.
- De acuerdo con la OMS, hay algunos países que están aplicando una segunda dosis de refuerzo (cuarta dosis) para población de mayor riesgo; sin embargo, refiere que se necesita más datos antes de recomendar la nueva dosis de refuerzo.

- Hasta el 9 de marzo, la cuarta dosis ha sido autorizada en los siguientes países: Estados Unidos, Bahrein, Israel, España, Reino Unido, Bélgica, Canadá y Chile. Los países de Estados Unidos, España, Bélgica y Canadá autorizaron la dosis de refuerzo para personas inmunocomprometidas. Israel autorizó la dosis de refuerzo para mayores de 60 años, personas inmunodeprimidas y personal de salud. Y Chile y Bahrein autorizaron la dosis de refuerzo para la población general.

## REFERENCIAS

1. La Societé Francophone de Transplantation. Etat de la question sur les vaccinations anti COVID-19 [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://renaloo.com/wp-content/uploads/2021/07/20210717-mailing-SFT-4edose.pdf>
2. La Societé Francophone de Transplantation. Recommandations pour la protection des personnes sévèrement immunodéprimées contre le Covid-19 (Vaccination et prophylaxie primaire) – 19 Novembre 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.transplantation-francophone.org/Accueil>
3. Caillard S, Thauinat O, Benotmane I, Masset C, Blancho G. Antibody Response to a Fourth Messenger RNA COVID-19 Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med* [Internet]. 2022 Jan 11; Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/L21-0598>
4. Rottenberg Y, Grinshpun A, Ben-Dov IZ, Oiknine Djian E, Wolf DG, Kadouri L. Assessment of Response to a Third Dose of the SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA Vaccine in Patients With Solid Tumors Undergoing Active Treatment. *JAMA Oncol* [Internet]. 2022 Feb 1;8(2):300. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2786532>
5. Shroff RT, Chalasani P, Wei R, Pennington D, Quirk G, Schoenle M V., et al. Immune responses to two and three doses of the BNT162b2 mRNA vaccine in adults with solid tumors. *Nat Med* [Internet]. 2021 Nov 30;27(11):2002–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01542-z>
6. Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Frankland TB, Ackerson BK, et al. Effectiveness of a third dose of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a large US health system: A retrospective cohort study. *Lancet Reg Heal - Am* [Internet]. 2022 Feb;100198. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2667193X22000151>
7. Mattiuzzi C, Lippi G. Efficacy of COVID-19 vaccine booster doses in older people. *Eur Geriatr Med* [Internet]. 2022;13(1):275–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35067909/>
8. Gounant V, Ferré VM, Soussi G, Charpentier C, Flament H, Fidouh N, et al. Efficacy of SARS-CoV-2 vaccine in thoracic cancer patients: a prospective study supporting a third dose in patients with minimal serologic response after two vaccine doses. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.08.12.21261806. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/08/13/2021.08.12.21261806.abstract>
9. Debie Y, Vandamme T, Goossens ME, van Dam PA, Peeters M. Antibody titres before and after a third dose of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients with cancer [Internet]. Vol. 163, *European Journal of Cancer*. 2022. p. 177–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35077960/>
10. Azzolini E, Pozzi C, Germagnoli L, Oresta B, Carriglio N, Calleri M, et al. mRNA COVID-19 vaccine booster fosters B- and T-cell responses in immunocompromised patients [Internet]. Vol. 5, *Life science alliance*. United States; 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35169017/>
11. Benotmane I, Bruel T, Planas D, Fafi-Kremer S, Schwartz O, Caillard S. A fourth dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine improves serum neutralization against the delta variant in kidney transplant recipients. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.11.25.21266704. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/11/28/2021.11.25.21266704.abstract>

12. Alejo JL, Mitchell J, Chiang TPY, Abedon AT, Boyarsky BJ, Avery RK, et al. Antibody response to a fourth dose of a SARS-CoV-2 vaccine in solid organ transplant recipients: A case series. *Transplantation* [Internet]. 2021 Dec 24;105(12):E280–1. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/TP.0000000000003934>
13. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Romieu-Mourez R, Couat C, Del Bello A, et al. Assessment of 4 Doses of SARS-CoV-2 Messenger RNA-Based Vaccine in Recipients of a Solid Organ Transplant. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 Nov 24;4(11):e2136030. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2786552>
14. Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S, et al. Fourth Dose COVID mRNA Vaccines' Immunogenicity & Efficacy Against Omicron VOC. *medRxiv* [Internet]. 2022 Jan 1;2022.02.15.22270948. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2022/02/15/2022.02.15.22270948.abstract>
15. OMS. Hoja de ruta del SAGE de la OMS para el establecimiento de prioridades en el uso de vacunas contra la COVID-19 [Internet]. 2022. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/351946/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Prioritization-2022.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
16. Ministry of Health (Kingdom of Bahrain). Second booster shot approved for individuals who received three doses of the Sinopharm vaccine: 23 December 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.moh.gov.bh/COVID19/Details/5126>
17. Ministry of Health (Israel). Recommendation: Vaccinate Anyone Aged 60 and Older, the Immunosuppressed and Healthcare Workers with a Fourth Dose [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://www.gov.il/en/Departments/news/21122021-05>
18. Ministry of Health (Israel). ומעלה 60 לבני רביעית מנה במתן יעילות: ראשוני נתונים גיחה [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 17]. Available from: <https://www.gov.il/he/Departments/news/23012022-01>
19. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social (España). Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 16]. Available from: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19\\_Actualizacion11\\_EstrategiaVacunacion.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion11_EstrategiaVacunacion.pdf)
20. Department of Health and Social Care (UK). JCVI statement on the adult COVID-19 booster vaccination programme and the Omicron variant: 7 January 2022 [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-statement-on-the-adult-covid-19-booster-vaccination-programme-and-the-omicron-variant/jcvi-statement-on-the-adult-covid-19-booster-vaccination-programme-and-the-omicron-variant-7-january-2022>
21. Service Publique Fédéral Santé Publique Securite de la Chaine Alimentaire et Environnement. Sur la base de l'avis de la Task Force Vaccination et du Conseil Supérieur de la santé, les ministres de la santé ont décidé de proposer le vaccin de rappel aux personnes dont l'immunité est affaiblie (personnes immunodéprimées) [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://www.health.belgium.be/fr/news/cim-sante-publique-25>
22. CDC. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>
23. FDA. Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA autoriza una dosis adicional de la vacuna para ciertos individuos inmunodeprimidos [Internet]. 2021. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-una-dosis-adicional-de-la-vacuna-para>
24. National Advisory Committee on Immunization (Canada). An Advisory Committee Statement (ACS): Guidance on booster COVID-19 vaccine doses in Canada – Update December 3, 2021 [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/guidance-booster-covid-19-vaccine-doses/guidance-booster-covid-19-vaccine-doses.pdf>
25. Ministerio de Salud (Chile). Cuarta dosis de vacuna contra SARS-CoV-2: Población general desde los 18 años [Internet]. Santiago, Chile, Chile; 2022 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/02/Cuarta-dosis-de-vacuna-contra-SARS-CoV-2-Población-general-desde-los-18-años.pdf>

## **Autores**

Daniel Enrique Rojas Bolívar<sup>1</sup>  
Diana Gonzáles Zurita<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

### **Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:**

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

*NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*